

【 临床评价 】

加味藿香正气软胶囊治疗胃肠型感冒（外感风寒、内伤湿滞证）的多中心随机对照临床试验

刘 爽^{1,2}, 王振中^{1,2}, 陈 宁³, 张建平⁴, 张 秋⁵, 姜丙华⁶, 萧 伟^{1,2*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001
2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001
3. 广东省第二中医院, 广东 广州 510095
4. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050
5. 南昌市中西医结合医院, 江西 南昌 210014
6. 山东中医药大学第二附属医院, 山东 济南 250001

摘 要: **目的** 评价加味藿香正气软胶囊治疗胃肠型感冒（外感风寒、内伤湿滞证）的有效性和安全性。**方法** 采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床试验方法, 于2013年1月—2013年7月收入组符合胃肠型感冒（外感风寒、内伤湿滞证）的患者共440例, 随机分为试验组330例和对照组110例, 试验组给予加味藿香正气软胶囊+藿香正气软胶囊模拟剂, 对照组给予藿香正气软胶囊+加味藿香正气软胶囊模拟剂, 治疗时长均为3 d。观察治疗前后症状、体征的变化, 并进行血常规、尿常规、便常规+潜血、肝肾功能及心电图检查, 同时观察有无不良反应。**结果** 在中医证候疗效方面, 试验组和对照组的临床痊愈率分别为50.000%、35.455% (FAS分析)和50.464%、35.780% (PPS分析), 总有效率分别为94.848%、76.364% (FAS分析)和96.285%、77.064% (PPS分析), 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。经FAS分析中医单项症状疗效, 泄泻、恶心呕吐、鼻塞流涕、胸膈满闷和脘腹胀痛的临床痊愈率组间比较和总有效率组间比较, 其差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。但在头痛昏重方面, 仅有效率组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者在用药过程中, 均未见明显不良反应。**结论** 加味藿香正气软胶囊治疗胃肠型感冒（外感风寒、内伤湿滞证）疗效较好, 且优于藿香正气软胶囊, 安全性良好。

关键词: 加味藿香正气软胶囊; 胃肠型感冒; 随机对照试验

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)10-1436-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.014

Modified Huoxiang Zhengqi Soft Capsule in treatment of gastrointestinal type cold with exogenous wind-cold and endogenous damp stagnation syndrome: a multi-center and randomized controlled clinical trial

LIU Shuang^{1,2}, WANG Zhen-zhong^{1,2}, CHEN Ning³, ZHANG Jian-ping⁴, ZHANG Qiu⁵, JIANG Bing-hua⁶, XIAO Wei^{1,2}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd, Lianyungang 222001, China
2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China
3. Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangdong 510095 China
4. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China
5. Nanchang Integrated Traditional Chinese And Western Medicine Hospital, Nanchang 210014, China
6. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China

收稿日期: 2017-08-05

作者简介: 刘 爽(1986—), 女, 助理研究员, 硕士, 研究方向为药物临床研究和再评价。E-mail: chimeijingzi@126.com Tel/Fax: (0518)81152339

*通信作者 萧 伟, 男, 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药新药的研究与开发。

E-mail: kanionlunwen@163.com Tel/Fax: (0518)81152327

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Modified Huoxiang Zhengqi Soft Capsule in treatment of gastrointestinal type cold with exogenous wind-cold and endogenous damp stagnation syndrome. **Methods** A multi-center and double-blind double-dummy randomized controlled trial was conducted. 440 patients of gastrointestinal type cold with exogenous wind-cold and endogenous damp stagnation syndrome were enrolled from January to July 2013. They were randomly divided into two groups, the trial group of 330 cases and the control group of 110 cases. The trial group was given Modified Huoxiang Zhengqi Soft Capsule and Huoxiang Zhengqi Soft Capsule analogue three times a day for 3 days. The control group received Huoxiang Zhengqi Soft Capsule and Modified Huoxiang Zhengqi Soft Capsule analogue three times a day for 3 days. Clinical symptoms, signs and symptoms and adverse effect were observed and blood test, routine urine and stool test, feces occult blood, hepatorenal function and electrocardiogram were examined before and after treatment. **Results** In terms of traditional Chinese medicine syndrome and efficacy after treatment, the clinical healing rates of the trial group and the control group were 50.000%, 35.455% for full analysis set and 50.464%, 35.780% for per protocol set. The overall effective rates were 94.848%, 76.364% for full analysis set and 96.285%, 77.064% for per protocol set. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). In addition, there were significant differences in clinical healing rates and overall effective rates of symptoms including diarrhea, nausea and vomiting, rhinobyon and rhinorrhea, fullness and oppression in the chest and diaphragm and abdominal swelling and pain between two groups ($P < 0.05$). However, the difference in overall effective rates of headache and lightheadedness symptom were significant ($P < 0.05$) except for clinical healing rate. No adverse effects were found in the trial. **Conclusion** Modified Huoxiang Zhengqi Soft Capsule is effective and safe in treatment of gastrointestinal type cold with exogenous wind-cold and endogenous damp stagnation syndrome and its effect is better than that of Huoxiang Zhengqi Soft Capsule.

Keywords: Modified Huoxiang Zhengqi Soft Capsule; gastrointestinal type cold; randomized controlled trial

胃肠型感冒是临床常见疾病,主要表现为头身痛、昏重、腹痛或腹胀、呕吐、腹泻、乏力,重者可出现电解质紊乱,进而危害身体健康^[1]。在治疗上,现代医学多采用对症治疗,但化学药物具有一定的胃肠道副反应可能加重患者胃肠道负担,因此将目光锁定在了具有独特治疗优势的中药制剂上。加味藿香正气软胶囊是中药四类新药,由加味藿香正气丸改变剂型而成,具有解表化湿、理气和中的功效,已广泛应用于临床,常用于治疗胃肠型感冒,中医辨证为外感风寒、内伤湿滞的病证,批准文号国药准字 Z20020142。此药具有临床疗效好,副作用小的明显优势。

加味藿香正气软胶囊为江苏康缘药业股份有限公司研制的中成药制剂,于2013年1月—2013年7月以广东省第二中医院为负责单位,甘肃省中医院、南昌市中西医结合医院、山东中医药大学第二附属医院等为参加单位,对加味藿香正气软胶囊治疗胃肠型感冒(外感风寒、内伤湿滞证)的有效性和安全性进行了随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床评价。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 胃肠型感冒诊断标准:①符合普通感冒的诊断标准。参照葛均波等^[2]主编的《内科学》第8版中“急性上呼吸道感染·普通感冒”相

关内容制定。②有泄泻、肠鸣等症状,伴有食欲减退;③大便不成形或稀水样便或含有不消化食物。中医辨证标准参照《中药新药治疗时行感冒的临床研究指导原则》^[3]制定。

1.1.2 纳入标准 ①符合胃肠型感冒诊断标准;②符合中医外感风寒、内伤湿滞证辨证标准;③入组时体温 $\leq 38^{\circ}\text{C}$;④发病后48 h内,未使用治疗药物者;⑤年龄在18~65岁;⑥受试者知情并且自愿签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①病程超过48 h者;②细菌性痢疾、中毒性肠炎等其他非胃肠型感冒所致的腹泻,有慢性腹泻病史者;③重度脱水者;④大便常规可见红细胞、白细胞或脓细胞;⑤合并有心、脑血管、肝肾及造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;⑥妊娠期、哺乳期妇女或有妊娠计划者;⑦近1个月内参加其他临床研究;⑧对研究药物已知成分过敏或过敏体质者。

1.1.4 剔除标准 已被纳入本试验的患者,符合下列情况之一,即作为剔除病例。①误纳;②误诊;③全未用药;④用药后全无记录。

1.1.5 退出试验标准 ①研究者判定的退出:研究过程中病情加重或恶化;研究过程中受试者发生了某些合并症等特殊情况,不适宜继续接受研究;研究过程中患者使用了方案中规定的禁用药物;研究过程中紧急揭盲或破盲的病例。②受试者自行退出:

受试者中途退出研究,或受试者虽未明确提出退出本研究,但不再接受用药及检测而失访。

1.2 随机分组与药物编盲

本研究采用区组随机方法进行受试者的随机化入组。随机数字表由北京博诺威医药科技发展有限公司统计学专业人员提供,利用 SAS9.1.3 软件给定种子数,对患者进行随机编排。药物编盲由统计单位提供随机编盲表,由与本次临床试验无关人员完成药物编盲及应急信件的准备工作。

1.3 药物选择及给药方案

试验药为加味藿香正气软胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,规格 0.6 g/粒,批号 120601)一次 3 粒,一日 2 次。加味藿香正气软胶囊模拟剂(江苏康缘药业股份有限公司,规格 0.6 g/粒,批号 130101)一次 3 粒,一日 2 次。对照药选用藿香正气软胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,规格 0.45 g/粒,批号 12032231)一次 3 粒,一日 2 次。藿香正气软胶囊模拟剂(江苏康缘药业股份有限公司,规格 0.45 g/粒,批号 130201),一次 3 粒,一日 2 次。以上药物均口服。

试验组患者给予加味藿香正气软胶囊 3 粒/次+藿香正气软胶囊模拟剂 3 粒/次,口服,一日 2 次;对照组患者口服藿香正气软胶囊 3 粒/次+加味藿香正气软胶囊模拟剂 3 粒/次,口服,一日 2 次。以上各组患者连续用药 3 d。

1.4 观测指标

观测指标包括两方面,疗效评价指标和安全性评价指标。疗效评价指标:①主要疗效指标:中医证候疗效;②次要疗效指标:单项症状疗效,包括泄泻、恶心呕吐、鼻塞流涕、胸膈满闷、脘腹胀痛。安全性评价指标:①不良事件;②生命体征(静息 10 min 的血压、体温、呼吸、心率);③实验室检查:血、尿常规,便常规+潜血,肝、肾功能检查;④常规 12 导联心电图。

1.5 疗效评定标准

1.5.1 中医证候疗效判定标准 ①临床痊愈:中医临床症状、体征基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。

②显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。③有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。④无效:中医临床症状、体征均无明显改善甚或加重,证候积分减少不足 30%。

临床痊愈率=临床痊愈例数/总例数

总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数

1.5.2 单项症状疗效判定标准 ①临床痊愈:治疗后症状消失。②显效:治疗后症状明显好转,分值下降 2 个级别。③有效:治疗后症状好转,分值下降 1 个级别。④无效:治疗后症状无改变或恶化。

临床痊愈率=临床痊愈例数/总例数

总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数

1.6 统计方法

分析数据集的选择包括全分析集(FAS)、符合方案集(PPS)和安全数据集(SS)。统计软件采用 SAS 9.1.3 软件。对定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,采用 t 检验,对中医证候疗效和单项症状体征疗效采用考虑中心效应的单向有序 CMH- χ^2 检验进行组间比较,总脱落率和由于不良事件导致的脱落率的组间比较采用确切概率法(Fisher 法)。所有的统计检验均采用双侧检验, P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计学意义。

2 结果

本试验计划入组 480 例,实际入组 440 例,其中试验组 330 例,对照组 110 例。脱落病例 6 例,其中试验组 5 例,对照组 1 例。剔除病例 2 例,均属于试验组。进入 FAS 440 例,其中试验组 330 例,对照组 110 例;进入 PPS 432 例,其中试验组 323 例,对照组 109 例;进入 SS 440 例,其中试验组 330 例,对照组 110 例。

2.1 一般资料的比较

试验组与对照组患者在体温、病程、中医症状总分方面的比较,两组无统计学差异,见表 1。

2.2 胃肠型感冒的疗效比较

2.2.1 治疗前后中医证候疗效比较 试验组和对照组的临床痊愈率分别为 50.000%、35.455%(FAS 分析)和 50.464%、35.780%(PPS 分析),组间比

表 1 一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data

组别	n/例	体温/ $^{\circ}\text{C}$	病程/d	中医症状总分/分
对照	110	37.004 $\pm$ 0.541	0.109 $\pm$ 0.414	12.764 $\pm$ 6.143
试验	330	36.967 $\pm$ 0.521	0.103 $\pm$ 0.368	12.591 $\pm$ 6.194

较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。总有效率分别为 94.848%、76.364% (FAS 分析) 和 96.285%、77.064% (PPS 分析), 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.2.2 中医单项症状疗效比较 经 FAS 分析中医单项症状疗效, 泄泻、恶心呕吐、鼻塞流涕、胸膈

满闷和脘腹胀痛症状的临床痊愈率和总有效率组间比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。以上各症状的临床痊愈率、总有效率试验组均好于对照组。然而, 头痛昏重的临床痊愈率组间比较无统计学意义, 但总有效率组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 试验组略好于对照组, 见表 3。

表 2 中医证候疗效比较
Table 2 Comparison of efficacy in TCM syndrome

集合	组别	n/例	疗效/例				临床痊愈率/%	总有效率/%
			临床痊愈	显效	有效	无效		
FAS 集	对照	110	39	25	20	26	35.455	76.364
	试验	330	165	85	63	17	50.000*	94.848*
PPS 集	对照	109	39	25	20	25	35.780	77.064
	试验	323	163	85	63	12	50.464*	96.285*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 中医单项症状疗效比较
Table 3 Comparison of efficacy in TCM individual symptom

症状	组别	n/例	疗效/例				临床痊愈率/%	总有效率/%
			临床痊愈	显效	有效	无效		
泄泻	对照	105	56	4	18	27	53.333	74.286
	试验	316	235	15	36	30	74.367*	90.506*
恶心呕吐	对照	105	65	2	12	26	61.905	75.238
	试验	306	244	10	21	31	79.739*	89.869*
鼻塞流涕	对照	105	58	4	10	33	55.238	68.571
	试验	300	201	17	44	38	67.000*	87.333*
胸膈满闷	对照	86	46	1	11	28	53.488	67.441
	试验	282	209	7	22	44	74.113*	84.397*
脘腹胀痛	对照	88	57	3	5	23	64.773	73.864
	试验	254	198	10	13	33	77.953*	87.008*
头痛昏重	对照	78	54	0	4	20	69.231	74.359
	试验	238	188	4	11	35	78.992	85.294*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 安全性分析

治疗前后各项生命体征均在正常值范围内, 组间比较均无统计学意义。两组血常规、尿常规、心电图等各项安全性指标均有“治疗前正常, 治疗后异常”及“治疗前后均异常”等异常情况。但均判定为异常无临床意义, 与研究药物的关系均为无关。

3 讨论

加味藿香正气软胶囊具有解表化湿、理气和中的功效, 已广泛应用于临床治疗胃肠型感冒中医辨证为外感风寒、内伤湿滞的病证。本研究前期动物

学实验结果表明, 加味藿香正气软胶囊对葡聚糖硫酸钠致小鼠结肠炎具有一定治疗作用, 其机制可能是由于该药抑制了 IL-6、TNF- α 等的产生^[4], 且动物学研究证实加味藿香正气软胶囊能改善由于外感风寒、内伤湿滞引起的脘腹胀痛、呕吐、泄泻等症^[5]。

本临床试验结果表明本品不但可以有效地止泻, 缓解恶心呕吐、鼻塞流涕、胸膈满闷、脘腹胀痛等症状, 而且在改善中医证候整体疗效方面优于藿香正气软胶囊。研究中未出现任何与用药相关的

不良反应,亦未出现具有临床提示意义的生命体征和实验室指标异常变化,提示本品治疗胃肠型感冒患者的安全性和耐受性良好。而对有多年的临床使用经验的本品及与本品组方相同、相近的其他药品进行跟踪查访,发现其不良反应较少,亦极少见过敏反应,亦证实本品组方临床用药安全性高^[6]。

因加味藿香正气软胶囊临床疗效较好,且具有较高的安全性,建议临床对于发病病程在48 h以内的轻中度胃肠感冒患者尽早使用本品,达到尽快控制病情的作用,通过止泻、缓解恶心呕吐等症状避免病人出现严重脱水、电解质紊乱等严重情况,同时可以缓解鼻塞流涕、胸膈满闷等症状,以减轻患者的痛苦,为患者早日摆脱疾病的困扰提供保障。

参考文献

[1] 张国华, 李小兰. 正柴胡饮冲剂联合复方阿嗝米特治

疗胃肠型感冒的疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(3): 152-153.

[2] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013.

[3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.

[4] 孙 兰, 宗绍波, 吕耀中, 等. 加味藿香正气软胶囊对DSS致小鼠结肠炎的作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 91-94.

[5] 陆 茵, 陈文星, 孟政杰, 等. 加味藿香正气软胶囊调节胃肠运动功能的作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(6): 381-383.

[6] 张瑞明, 王 蕾, 常 静, 等. 藿香正气滴丸治疗感冒(风寒兼湿滞证)的随机对照研究 [J]. 华西医学, 2005, 20(1): 48-50.